

BEST AVAILABLE COPY**PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**

(11)Publication number : 2003-038063

(43)Date of publication of application : 12.02.2003

(51)Int.CI. A01K 67/027
A61P 17/02
A61P 37/08
G01N 33/15
G01N 33/48
G01N 33/50
// A61K 31/573

(21)Application number : 2001-230258

(71)Applicant : KOWA CO

(22)Date of filing : 30.07.2001

(72)Inventor : SAITO NAOHIRO
YAGISHITA KEIKO
KIMATA HIDEKI
MATSUMOTO JIRO
KOGA SHOJI

(54) DERMATITIS-DEVELOPED RAT**(57)Abstract:**

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a dermatitis-developed rat serving as a pathological model for allergic dermatitis or the like and thus contributing to efficiently screening prophylactic and/or therapeutic agents for the dermatitis in question and carrying out their medicinal efficacy tests.

SOLUTION: This dermatitis-developed rat is a hairless rat which lacks the ability to grow normal hair, having the following characteristics: (a) naturally developing slight skin erythema about 8 to 12 weeks after born, (b) naturally developing dermatitis at a rate of $\geq 90\%$ 24 weeks after born and thereafter, and (c) varying blood IgE antibody levels little. The 2nd objective method for creating the rat, and the other objective method for screening compounds effective for preventing and/or treating dermatitis by using the rat, are also provided respectively.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-38063

(P2003-38063A)

(43) 公開日 平成15年2月12日 (2003.2.12)

(51) Int.Cl.¹
A 01 K 67/027
A 61 P 17/02
37/08
G 01 N 33/15
33/48

識別記号

F I
A 01 K 67/027
A 61 P 17/02
37/08
G 01 N 33/15
33/48

コード(参考)
2 G 0 4 5
4 C 0 8 6
Z
N

審査請求 未請求 請求項の数 5 OL (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-230258(P2001-230258)

(22) 出願日 平成13年7月30日 (2001.7.30)

(71) 出願人 000163006
興和株式会社
愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号
(72) 発明者 斎藤 直広
東京都東村山市野口町2-17-43
(72) 発明者 柳下 恵子
東京都東村山市野口町2-17-43
(72) 発明者 木全 秀樹
東京都東村山市野口町2-17-43
(74) 代理人 100068700
弁理士 有賀 三幸 (外6名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚炎発症ラット

(57) 【要約】

【解決手段】 一般毛の生育能が欠如したヘアレスラットであって、次の特性：(a) 生後約8～12週齢で軽度の皮膚紅斑を自然発症する、(b) 生後24週齢以降において90%以上の発症率で皮膚炎を自然発症する、(c) 血中IgE抗体値が殆ど変動しない、を有する皮膚炎発症ラット及び該皮膚炎発症ラットの作出方法並びに該皮膚炎発症ラットを用いて皮膚炎の予防及び/又は治療に有効な化合物をスクリーニングする方法。

【効果】 本発明の皮膚炎発症ラットは、アレルギー性皮膚炎等の病態モデルとなり、これを用いることにより当該皮膚炎の予防及び/又は治療薬のスクリーニングや薬効試験を効率的に行うことができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般毛の生育能が欠如したヘアレスラットであって、次の特性：(a)生後約8～12週齢で軽度の皮膚紅斑を自然発症する、(b)生後24週齢以降において90%以上の発症率で皮膚炎を自然発症する、(c)血中IgE抗体値が殆ど変動しない、を有する皮膚炎発症ラット。

【請求項2】生後11～15週齢における血中IgE抗体値が、約65ng/ml以下である請求項1記載の皮膚炎発症ラット。

【請求項3】皮膚炎が、好酸球の浸潤とマスト細胞の増加を伴う皮膚の紅斑及び浮腫を特徴とするものである請求項1又は2記載の皮膚炎発症ラット。

【請求項4】WBN/Ila-Hc系ヘアレスラットの兄妹交配により得られる皮膚炎発症個体と有毛ラット又はヘアレスラットを交配させることを特徴とする請求項1～3のいずれか1項記載の皮膚炎発症ラットの作出方法。

【請求項5】請求項1～3のいずれか1項記載の皮膚炎発症ラットを用いて皮膚炎の予防及び／又は治療に有効な化合物をスクリーニングする方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は皮膚炎を自然発症するヘアレスラットに関する。

【0002】

【従来の技術】一般に、病気の発症メカニズムの解明や治療薬・治療方法の開発には疾患モデル動物の開発が重要であり、様々な病態モデル動物が作製されている。

【0003】皮膚疾患のモデル動物としては、アレルギー性の皮膚炎のモデルであるPCA (passive cutaneous anaphylaxis) 反応を起こしたマウス、ラット、ウサギ、モルモット等の他、最近では、皮膚炎を自然発症する動物も見出されており、例えばアトピー性皮膚炎を発症するNc/Ngaマウス (Int. Immunol., 9:461, 1997)、湿潤性及び乾燥性の皮膚病変を発症する無毛マウス (WO 98/05202号公報) が報告されている。

【0004】しかしながら、動物にPCA反応を起こさせるためには剪毛や抗原投与等の処置を施さなければならぬという不便さがあり、また、自然発症動物においても、発症率、発症部位及び炎症面積の点で未だ充分とはいえないのが現状である。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、高い発症率で皮膚炎を自然発症し、効率のよい薬剤評価等を可能にする病態モデル動物を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決すべくヘアレスラットについて鋭意研究を重ねた

発症し、且つ血中IgE抗体値が殆ど変動することがない皮膚炎発症ラットを確立することに成功し、本発明を完成するに至った。

【0007】すなわち本発明は、一般毛の生育能が欠如したヘアレスラットであって、次の特性：(a)生後約8～12週齢で軽度の皮膚紅斑を自然発症する、(b)生後24週齢以降において90%以上の発症率で皮膚炎を自然発症する、(c)血中IgE抗体値が殆ど変動しない、を有する皮膚炎発症ラット及び該皮膚炎発症ラットの作出方法を提供するものである。

【0008】また本発明は、該皮膚炎発症ラットを用いて皮膚炎の予防及び／又は治療に有効な化合物をスクリーニングする方法を提供するものである。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明の皮膚炎発症ラット(以下、「K S D R」Kowa Spontaneous Dermatitis Ratsともいう)の特性を以下に示す。

1) 脱毛様式及び皮膚炎の形質は、常染色体上の優性遺伝子によって子孫に伝える。

2) 皮膚紅斑の発症時期は、雌雄差及び個体差はあるが、8～12週齢頃(平均雄：10週齢、雌：9週齢)から軽度の皮膚紅斑が発症する。初期病変は、多くのラットで引っかき傷程度の紅斑が下背部に1から数ヶ所観察される(図1)。皮膚炎は加齢とともに進行して、60週齢頃には背部全域まで拡大する。この頃には一部痂皮の脱落も生じる(図2)。生後15週齢において皮膚炎を発症した個体について生後21週齢までの皮膚面積を測定すると、皮膚炎面積は2週間で約30%拡大する(表1)。生後24週齢における皮膚炎発症率は、90%

30%以上(雄：約94%、雌：約100%)であり、雄に比較して雌では早期に発症し、病変の進行も早まる傾向がある。また、発症率は飼育環境(パリア、オープン)や飼料には影響されない。

【0010】3) 病理組織所見において、K S D R正常部位の表皮は、有毛ラットに比較して過形成がみられる。皮膚炎症部では角化亢進を伴なった表皮の過形成が顕著である(図3)。更に真皮においては、好酸球及びマスト細胞の浸潤がみられる(図4)。

【0011】4) 末梢血白血球数は、皮膚炎の進行と共に増加し、正常(有毛)ラットと比較して増加傾向にある(表3)。また、皮膚炎面積と白血球数は相関している(表4)。また、皮膚炎の進行と共にリンパ球の減少と好中球(分葉核)及び好酸球の増加がみられる(表5)。

【0012】5) 皮膚炎発症後においても血中IgE抗体値は殆ど変化せず、15週齢における血中IgE抗体値は、約65ng/ml以下である(表7)。

【0013】6) 発症した皮膚炎は、ステロイド薬(デ

殺菌消毒薬（グルコン酸クロルヘキシン、ボビドンヨード等）、抗生素質（ベニシリンG等）、抗アレルギー薬（フル酸ケトチフェン等）では治癒しない（表8）。【0014】以上のように、本発明の皮膚炎発症ラットは、一般毛の成育能が欠如し、高い発症率で皮膚炎を自然発症するという特質を有する。血中IgE抗体値が殆ど変動しないが、本発明の皮膚炎発症ラットは、アレルギー性の皮膚疾患の病態モデルとして使用することができる。

【0015】本発明の皮膚炎発症ラットは、ヘアレスラット（WBN/Ila-Ht）を兄妹交配している過程で見出された、背部に皮膚炎を発症し、加齢とともに該皮膚炎が拡大する突然変異個体を起源とするものである。すなわち、本発明の皮膚炎発症ラットは、優性遺伝形質をとることより通常の有毛ラット又はヘアレスラットとKSDRとの交配により作出することができるが、他の近交系と同様に原則として兄妹交配によって維持することができる。

【0016】上記各世代ラットの飼育は、金網製ケージに1～2匹を収容し、温度23±3℃、湿度55±15%、照明時間を午前7時～午後7時に調節されたバリアシステム環境下で、飼料として固型飼料（CE-2、日本クレア製）を高圧蒸気滅菌（121℃、15分間）して、飲料水は紫外線殺菌水道水をそれぞれ自由に与える。交配は、生後10週齢より可能である。

【0017】尚、本出願人は、かくして確立された本発明皮膚炎発症ラットを、特許法施行規則第27条の3第1項の規定に準じて分譲する用意がある。

【0018】本発明皮膚炎発症ラットは、上記のようにアレルギー性皮膚疾患の皮膚炎の病体モデルとなり得ることから、これを用いることにより当該皮膚炎の予防及び治療薬のスクリーニングや薬効試験を行うことができる。すなわち、経皮、注射、経口等の投与経路で被検物質の適量を、本発明ヘアレスラットに適用し、その経時的作用及び効果を一般的な手段により観察、評価することにより、治療薬のスクリーニングや薬効試験を行うことができる。この場合、除毛等の手間を要することがないため、効率的に試験が行えるという利点がある。

【0019】

【実施例】以下、実施例により本発明を更に詳しく説明する。

【0020】実施例1 本発明皮膚炎発症ラット（KSDR）の作出・維持
ヘアレスラット（WBN/Ila-Ht、石川実験動物研究所製）を基に繁殖（F₁により兄妹交配）したところ、F₁において背部に皮膚紅斑を発症し、その皮膚炎は加齢とともに拡大する個体が見出された。この個体を祖先とし、以後兄妹交配（ヘアレスの雌雄間又はヘアレスと有毛の雌

に、兄妹交配によって系を維持することができる。斯して本発明皮膚炎発症ラットは20代を経て近交系として確立されKSDR（Kowa Spontaneous Dermatitis Rat s）と命名した。

【0021】尚、WBN/Ila-Htは、1979年石川実験動物研究所で、日本クレア（株）由来のクローズドコロニーのJCL:Wistarをランダムに交配して増殖していたところ、1匹の無毛の雄が発見され、以後このラットを近交系の1種であるWBN/Kob（Wistar Bonn／小堀）と戻し交配を続け、1985年にF₁（N₁）として誕生したものである。WBN/Ila-Htのホモ接合体（Ht/Ht）は、成熟してもほとんど無毛であり、ヘテロ接合体（Ht/+）はホモと正常毛（+/+）の中間型の貧毛（ヘアレス）を示す。

【0022】尚、各ラットの飼育は、金網製ケージに1～2匹収容し、温度23±3℃、湿度55±15%、照明時間を午前7時～午後7時に調節されたバリアシステム環境下で、飼料として固型飼料（CE-2、日本クレア製）高圧蒸気滅菌（121℃、15分間）して、飲料水は紫外線殺菌水道水をそれぞれ自由に与えた。

【0023】実施例2

実施例1で得られたKSDRの特性について検討した。

（1）皮膚炎の発症時期及び発症率

F₁の雄（n=16）、雌（n=12）について生後6～24週齢までの間、1回/週の頻度で肉眼的に病変の発症と程度（なし、軽度：総皮膚炎面積が約10mm²、中等度：総皮膚炎面積が約100mm²）を観察した。その結果、軽度の病変を観察時期は雄10.1±0.6週齢、雌8.9±0.5週齢であり、中等度の病変は雄13.9±0.5週齢、雌11.2±0.5週齢であった。また、生後24週例における発症率は雄93.8%、雌100%であり、雄に比較して雌では皮膚炎を早期に発症し、病変の進行も早まる傾向を認めた。

【0024】（2）皮膚炎の好発部位及び進行

初期病変は、多くのラットで引っかき傷程度の紅斑が下背部に1から数ヶ所観察された（図1）。最終的には、皮膚炎が背部全域に拡大した（図2）。

【0025】（3）皮膚炎症部の病理組織所見

KSDRの正常部位の表皮は、有毛ラットに比較して過形成がみられる。皮膚炎症部では角化亢進を伴なった表皮の過形成が顕著であった（図3）。更に真皮においては、好酸球及びマスト細胞の浸潤がみられた。

【0026】（4）皮膚炎面積の推移

F₁の生後15週齢において皮膚炎を発症した雄（n=14）について、生後21週齢まで1回/2週の頻度で皮膚面積を測定した。面積は皮膚炎症部に透明用紙（OHP用紙）当てトレースして、エリアラインメータ（Super PLANIX β、マタヤ計測システム製）用いて測定した。結果を表1に示す。

	15週齢	17週齢	19週齢	21週齢
KSDR	164±4.4	220±59	296±79	388±96 (mm ²)

【0028】その結果、皮膚炎面積は2週間で約30%拡大した。

【0029】(5) 体重推移

* F_{1,1}の雄 (n=16) 及び有毛ラット (n=5) について、生後9~21週齢までの体重を測定した。結果を表2に示す。

【0030】

【表2】

	9週齢	11週齢	13週齢	15週齢	17週齢	19週齢	21週齢
KSDR	219±4	254±4	280±4	297±4	307±4	317±4	320±4
有毛ラット	229±7	264±7	283±6	305±6	316±8	329±8	337±8 (g)

【0031】これより、KSDRの体重は、有毛ラットのに比較してやや軽い傾向であった。

【0032】(6) 血液及び血液化学的所見

①血液性状

F_{1,1,1}の雄及び有毛ラットを麻酔下で後大静脈より採

* 血(EDTA加血液)、自動血球計数装置(Sysmex F-800、東亜医用電子製)により測定した。結果を表3及び表4に示す。

【0033】

【表3】

週齢	ラット	WBC (×10 ³ /μl)	RBC (×10 ⁶ /μl)	HGB (g/dl)	HCT (%)	PLT (×10 ³ /μl)
4	有毛 (n=5)	37.0±0.9	443.0±10.0	10.4±0.1	36.5±1.1	88.7±2.7
4	KSDR (n=6)	70.5±5.9	486.2±34.5	11.5±0.2	39.4±1.0	91.6±4.2
6	有毛 (n=4)	67.5±4.4	581.8±12.5	12.4±0.2	45.1±1.0	102.0±4.2
6	KSDR (n=6)	100.8±8.7	566.3±12.6	12.0±0.2	42.2±0.8	103.3±3.6
15	有毛 (n=3)	59.6±1.9	744.3±21.8	12.7±0.2	53.1±1.6	107.0±2.0
15	KSDR (n=8)	118.8±11.5	704.5±21.8	12.1±0.3	50.6±1.5	102.0±1.4
30	KSDR (n=6)	80.7±5.5	750.0±15.0	12.6±0.2	52.6±1.1	110.7±3.7
80	KSDR (n=6)	145.7±21.8	622.7±33.4	10.9±0.4	43.5±2.0	122.3±5.6

WBC:白血球数、RBC:赤血球数、HGB:ヘモグロビン量、

HCT:ヘマトクリット値、PLT:血小板数

【0034】

★ ★ 【表4】

週齢	ラット	皮膚炎面積 (mm ²)	白血球数 (×10 ³ /μl)
15	有毛	0	59.6±1.9
15	KSDR (n=4)	59±31 (11-124)	91.8±10.4
15	KSDR (n=4)	2,808±365 (2,014-3,723)	145.8±4.6

【0035】これより、KSDRの白血球数は、正常(有毛)ラットに比較し増加傾向にあり、且つ加齢(皮膚炎の進行)とともに増加していた。また、皮膚炎面積と白血球数は相関していた。

【0036】②白血球分類

☆ KSDRの白血球分類を表5に示す。これより、加齢(皮膚炎の進行)とともに、リンパ球の減少と好中球(分葉核)及び好酸球の増加がみられた。

【0037】

☆ 【表5】

週齢	ラット	WBC (×10 ³ /μl)	Lyn (%)	Stab (%)	Seg (%)	Eos. (%)	Baso. (%)	Mono. (%)
6	有毛 (n=6)	67.3	80.5	0.4	17.2	0.5	0.1	1.3
6	KSDR (n=6)	87.3	66.0	0.6	31.3	1.3	0.0	0.9
15	有毛 (n=3)	59.6	75.7	0.7	20.3	1.8	0.0	1.5
15	KSDR (n=8)	118.8	49.4	0.6	46.2	2.4	0.0	1.4
30	KSDR (n=6)	80.7	41.9	0.8	53.4	3.0	0.1	0.8
80	KSDR (n=6)	145.7	25.2	0.4	68.1	5.0	0.0	1.3

WBC:白血球数、Lyn:リンパ球、Stab:桿状核好中球、Seg:分葉核好中球、Eos.:好酸球、Baso.:好塩基球、Mono.:单球

【0038】③血漿生化学値

血漿生化学値を表6に示す。これより、血漿生化学値は、すべて項目で正常範囲内であった。

【0039】

【表6】

動物		GLU	TP	ALB	A/G	BUN	CRN	Ca	GOT	GPT	LDH	CPK	ALP	Ch. E	TG	T. Cho.	PI	T. Bili.	IP	Na	K	C1
皮膚炎面積mm ²	サンプルID	mg/dL	g/dL	g/g		mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL										
273	1	116	5.132.67	1.09	19.1	0.47	8.8	60	33	267	198	178	92	23	36	70	0.0	6.0	143	3.8	102	
1,193	2	119	5.062.60	1.04	21.2	0.53	8.6	70	35	184	196	168	92	20	42	77	0.0	6.2	148	3.7	105	
496	3	123	5.002.61	0.98	17.3	0.41	8.8	62	32	249	290	177	88	22	39	71	0.0	6.2	146	3.6	104	
KSDR	490	4	120	5.182.73	1.11	17.9	0.44	8.9	61	92	320	192	186	83	20	44	80	0.0	6.5	152	3.9	107
1,568	5	132	5.092.63	1.11	22.9	0.56	8.6	80	48	353	698	196	66	20	41	75	0.0	6.5	151	3.8	107	
883	平均	122	5.072.65	1.09	19.7	0.48	8.7	67	36	275	316	181	84	21	40	75	0.0	6.3	148	3.8	105	
602	S.D.	6	0.080.050.03	2.3	0.06	0.1	8	7	65	218	11	11	1	9	4	0.0	0.2	4	0.1	2		
3	6	129	4.952.53	1.05	19.7	0.47	8.7	61	35	342	378	198	92	23	35	67	0.0	6.0	142	3.8	100	
10	7	120	4.722.57	1.20	20.4	0.47	8.6	61	91	270	611	198	79	22	34	65	0.0	6.0	136	3.5	107	
29	8	116	4.672.50	1.15	20.8	0.47	8.5	68	40	250	798	179	75	24	38	69	0.0	6.6	139	3.4	103	
KSDR	2	9	126	4.852.59	1.12	17.4	0.53	9.0	54	29	213	203	185	79	26	34	67	0.0	6.5	145	3.5	108
0	10	119	4.712.48	1.11	17.7	0.44	8.7	54	32	149	201	181	83	28	36	70	0.0	6.5	142	3.4	103	
9	平均	122	4.782.59	1.13	19.2	0.48	8.7	60	33	245	406	182	82	25	35	68	0.0	6.5	141	3.5	104	
12	S.D.	5	0.120.040.06	1.6	0.03	0.2	6	4	71	227	11	6	2	2	2	0.0	0.3	3	0.2	3		
11	129	5.542.82	1.04	18.4	0.63	9.4	59	35	246	262	176	149	38	41	78	0.0	5.2	146	4.4	107		
12	121	4.902.54	1.08	16.2	0.56	8.9	58	32	252	400	173	145	35	40	81	0.0	6.4	144	3.9	105		
13	134	5.172.75	1.14	17.0	0.63	8.8	76	38	516	1784	178	105	33	37	75	0.0	6.4	141	3.8	103		
14	130	4.902.51	1.05	18.3	0.80	9.0	60	27	335	943	163	92	31	40	76	0.0	6.8	140	3.7	101		
15	123	4.982.61	1.10	17.2	0.60	8.9	52	31	197	180	173	114	33	38	75	0.0	6.7	147	3.9	103		
127	5	102.65	1.08	17.4	0.60	9.0	61	33	309	714	173	121	34	39	77	0.0	6.3	144	3.9	104		
S.D.	5	0.270.130.04	0.9	0.03	0.2	9	4	126	668	6	25	3	2	3	0.0	0.6	3	0.3	2			
スードラット	16	121	4.652.43	1.09	19.0	0.47	8.6	64	32	211	157	217	79	12	30	58	0.0	7.2	153	3.3	107	
17	119	4.772.65	1.15	18.1	0.44	8.7	61	32	211	157	217	79	12	30	59	0.0	7.4	156	2.9	109		
18	127	5.002.60	1.08	20.0	0.44	9.0	73	41	416	322	212	92	16	32	54	0.0	8.1	146	3.2	108		
19	115	5.052.60	1.06	20.4	0.44	8.8	64	33	308	322	192	92	19	27	54	0.0	7.7	149	2.9	105		
20	115	4.582.40	1.10	20.7	0.50	8.6	61	30	228	178	207	70	20	25	52	0.0	7.7	149	3.0	106		
平均	119	4.812.52	1.10	19.6	0.46	8.7	65	34	296	311	202	80	17	29	56	0.0	7.5	151	3.1	107		
S.D.	6	0.210.100.03	1.1	0.03	0.2	6	4	83	168	14	12	3	3	0.0	0.4	4	0.2	2	2			

GLU:血糖量 TP:總蛋白量 ALB:アルブミン量 A/G:アルブミン/アルブミン GPT:グリセラミン酸トランクナルビン酸-ビルビン酸トランクナルビン酸-アミナーゼ活性値 GOT:グリセラミン酸トランクナルビン酸-アミナーゼ活性値 LDH:乳酸脱水酶活性値 CPK:クレアチニンキナーゼ活性値 ALP:アルカリホスファターゼ活性値 TG:トリグリセライド量 T. Cho.:総コレステロール量 PL:リン脂質量 T. Bili.:総ビリルビン量 IP:無機リン量 Na:ナトリウムイオン濃度 Cl:カリウムイオン濃度 Ca:カルシウム量 CRN:クレアチニン量

ラット	9週齢	11週齢	13週齢	15週齢
KSDR (n=16)	53.9±9.0	66.1±8.2	61.9±8.9	62.9±8.3
有毛 (n=5)	28.2±15.0	47.0±11.2	41.0±13.2	60.4±6.0
KSDR (n=8)	26.6±14.3	28.5±18.4	22.4±13.8	22.6±12.4

(ng/mL)

〔0040〕(7)免疫機能

F₁のK S D R、有毛ラット及び正常Wistarラットを用い、生後9～15週齢まで1回/2週の頻度で同一個体の血液IgEを、特異抗体を用いたELISA法により測定した。尚、ラットは麻酔下で頸静脈より採血した。結果を表7に示す。

〔0041〕

〔0042〕これより、K S D Rの血中IgE値は上昇しないことが示された。このことからK S D Rでは、I

【0043】(8) 治療効果

発症した皮膚炎に対する各種薬剤の有効性を検討した。

結果を表8及び図5に示す。

* 【0044】

【表8】

*

薬剤	投与量	投与経路	投与期間	治療効果	備考
グルコン酸クロルヘキシン	0.05%水溶液	腹部消毒	2週間	なし	20-22ws
ボビドンヨード	原液	腹部消毒	2週間	なし	20-22ws
ペニシリンG	10万IU/kg	筋肉内注射	2週間	なし	19-23ws
デキサメサゾン	0.1mg/kg	皮下注射	2週間	やや有効	14-16ws
デキサメサゾン	0.3mg/kg	皮下注射	4週間	有効	19-23ws
デキサメサゾン	1.0mg/kg	皮下注射	2週間	有効	14-16ws
タクロリムス	0.3mg/kg相当	腹部塗布	2週間	やや有効	18-20ws
吉草酸ブレドニゾロン	1.0mg/kg相当	腹部塗布	2週間	有効	18-20ws
フルマジケトフェン	30mg/kg	経口投与	4週間	なし	19-23ws

【0045】ステロイド薬では治癒、免疫抑制薬で治癒傾向がみられたが、殺菌消毒薬、抗生物質、抗アレルギー薬では治癒しなかった。

(9) その他

皮膚炎の発症に、飼育環境（バリア、オープン）、飼料（CE-2とMR：オリエンタル酵母工業製）は影響しなかった。

【0046】

【発明の効果】本発明の皮膚炎発症ラットは、アレルギー性皮膚炎の病態モデルとなり、これを用いることにより当該皮膚炎の予防及び/又は治療薬のスクリーニングや薬効試験を効率的に行うことができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1はK S D R (8週齢、雄性)の外貌的特徴を示す写真である。

※ 【図2】図2はK S D R (60週齢、雌性)の外貌的特徴を示す写真である。

【図3】図3は有毛ラットの正常（A）、K S D Rの正常（B）及び皮膚炎症部（C）の病理組織写真である（A～C：HE染色（×33））。

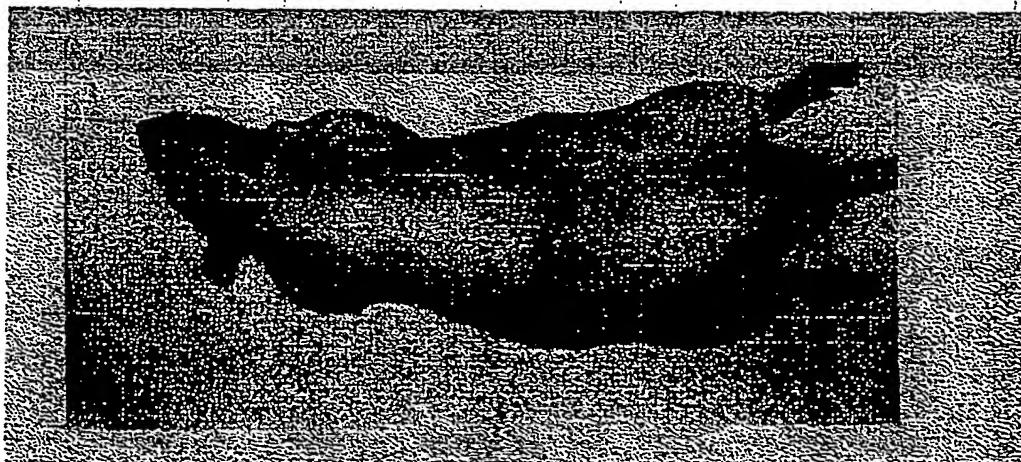
【図4】図4は、K S D Rの皮膚炎症部における好酸球（A）及びマスト細胞（B）の浸潤を示す病理組織写真である（A：HE染色（×132）、B：アルシンブルー染色（×132））。

【図5】図5はK S D Rの皮膚炎に対する薬剤治療効果を示した写真である（対照群=基剤塗布：上：塗布前、下：塗布2週後、矢印：塗布部、吉草酸ブレドニゾロン（1.0mg/kg）投与群：上：塗布前、下：塗布2週後、矢印：塗布部）。

20

※

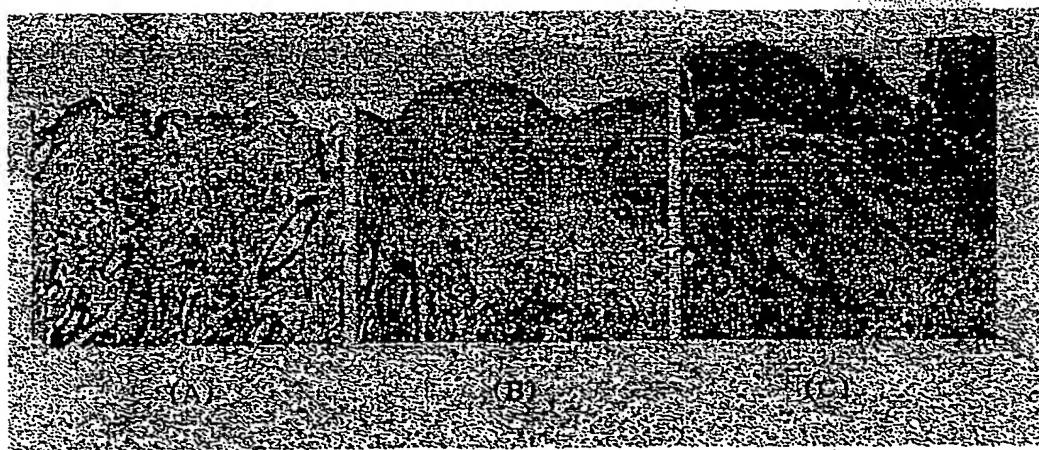
【図1】



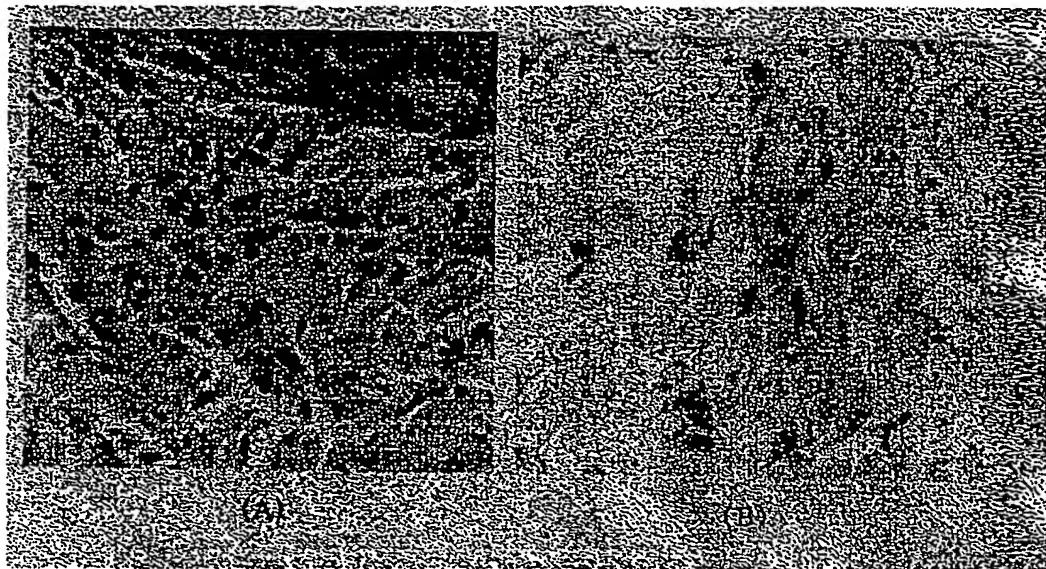
【図2】



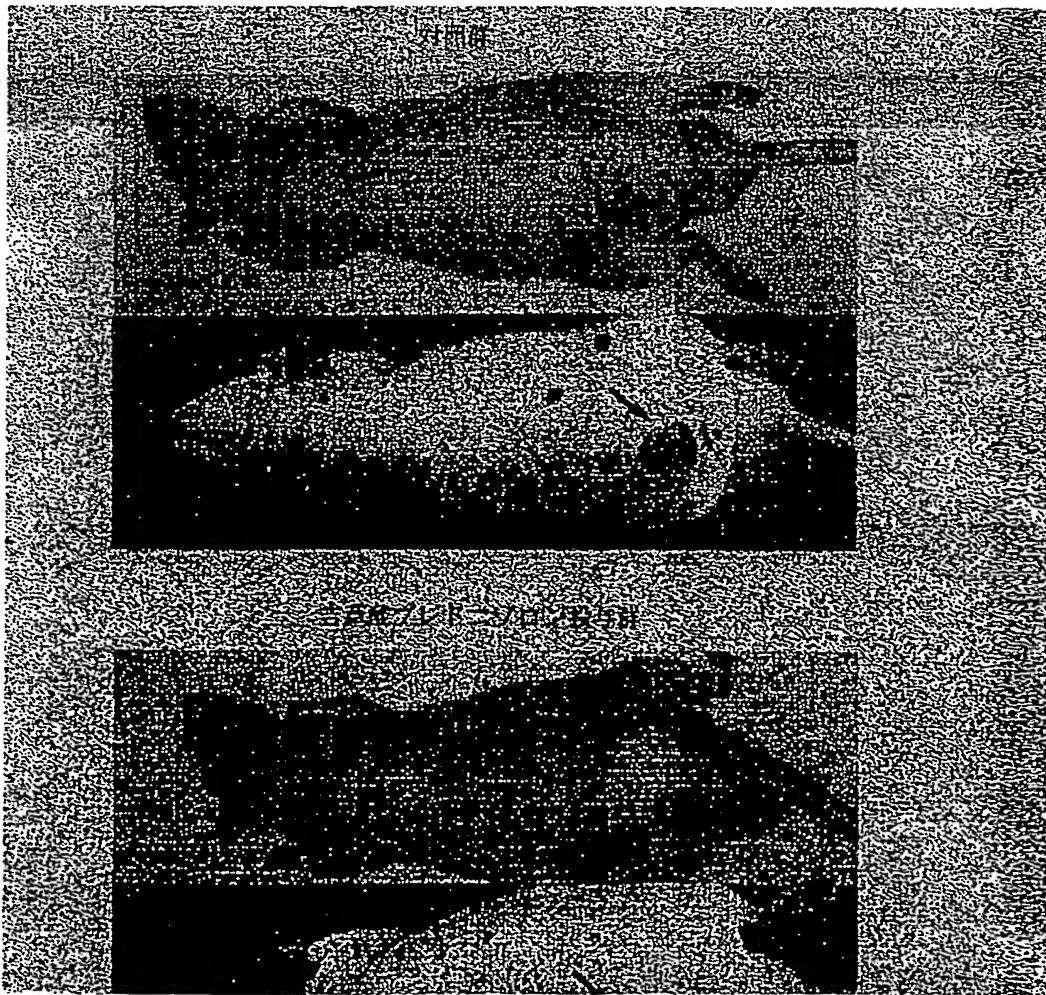
【図3】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷ 識別記号
G 0 1 N 33/50
// A 6 1 K 31/573

F I テーマーク (参考)
G 0 1 N 33/50 Z
A 6 1 K 31/573

(72)発明者 松本 次郎
東京都東村山市野口町2-17-43
(72)発明者 古賀 照二
静岡県富士市大野新田332-1

F ターム (参考) 2G045 AA29 AA40 CA01 CA15 CB01
CB09 CB17 FA18 FB03 GA01
GC22 JA01
4C086 DA10 ZA89 ZB13

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.